

# Alergia na białko mleka krowiego – postacie kliniczne

## Cow milk allergy – Clinical approach

AGNIESZKA KRAUZE

Klinika Pulmonologii i Alergologii Wieków Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

### Streszczenie

Uczulenie na alergeny białka mleka krowiego jest częste u małych dzieci i dotyczy od 1,9% do 3,2% populacji niemowląt. Objawy tego typu alergii dotyczą przewodu pokarmowego, skóry, układu oddechowego, manifestacja kliniczna może być wielonarządowa również pod postacią anafilaksji.

**Słowa kluczowe:** *alergia pokarmowa, alergia na białka mleka krowiego, alergeny*

### Summary

Cow milk allergy (CMA) may affect between 1.9% to 3.2% of infants and young children. Symptoms may involve the skin, gastrointestinal and respiratory tracts; sometimes the allergy involves multiple organ clinical manifestations, including also anaphylaxis.

**Keywords:** *food allergy, cow milk allergy, allergens*

© Alergia Astma Immunologia 2015, 20 (1): 12-16

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 23.02.2015

### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Agnieszka Krauze

Klinika Pulmonologii i Alergologii Wieków Dziecięcego

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Działdowska 1, 01-183 Warszawa

tel. 22 4523265

e-mail: AgaKrauze@hotmail.com

## Wprowadzenie

W ciągu ostatnich lat obserwowany jest systematyczny wzrost występowania alergii pokarmowej (AP) wśród dzieci. Najistotniejszymi alergenami są mleko krowie, jajko, pszenica i soja. Alergia na białka mleka krowiego (ABMK) dotyczy aż 1,9% do 3,2% niemowląt i małych dzieci [1-5]. Znajomość objawów i umiejętność postawienia wczesnego rozpoznania są istotnym elementem codziennej praktyki pediatrycznej.

## Alergeny białka mleka krowiego

Mleko krowie zawiera około 20-30 białek, które mogą uczulać [6,7]. Wyróżnia się dwie podstawowe frakcje białek mleka krowiego (BMK): kazeiny (Bos d8) i białka serwatkowe. Białka kazeinowe dzielą się na frakcje:  $\alpha$ s1,  $\alpha$ s2,  $\beta$ ,  $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2,  $\gamma$ 3,  $\kappa$ , z których najczęściej uczulają frakcje  $\alpha$ , najmniej  $\kappa$ .

Białka serwatkowe to:  $\alpha$ -laktoglobulina - Bos d4,  $\beta$ -laktoglobulina - Bos d5, bydlęca albumina surowicza - Bos d6, bydlęca immunoglobulina - Bos d7. Najsilniejszym alergenem serwatki jest  $\beta$ -laktoglobulina, występuje ona w mleku wielu ssaków (brak jej w mleku kobiecym) a 13-76% chorych prezentuje objawy na ten alergen. Kolejnym alergenem jest  $\alpha$ -laktoglobulina, procent uczulonych na to białko pacjentów waha się od 0 do 80% (w zależności od prezentowanych wyników badań).

Kazeina - Bos d8 i  $\beta$ -laktoglobulina - Bos d5 są termolabilnymi alergenami pokarmowymi 1 klasy opornymi na działanie enzymów proteolitycznych i kwasu solnego. Ta

cecha powoduje, że procesy technologiczne, takie jak pasteryzacja, ogrzewanie, przygotowanie suchego proszku, nie zmieniają antygenowości - alergenowości BMK, a więc przetwory mleczne: sery, masło, śmietana, serwatka, lody również zawierają białka o właściwościach alergizujących.

Pojedyncze doniesienia wskazują na to iż poddanie dłuższej ekspozycji mleka na wysoką temperaturę zmniejsza jego alergenowość powodując, że produkty piekarnicze zawierające białka mleka (upieczone ciastka) są tolerowane przez część spożywających je dzieci z ABMK [8].

Istnieje silna krzyżowa reakcja między białkami mleka ssaków: największa pomiędzy BMK a białkami mleka koziego i owczego, najmniejsza z mlekiem jaka, kłaczy, oslicy i wielbłądzicy. To ostatnie podobnie do mleka kobiecego, nie zawiera  $\beta$ -laktoglobuliny - Bos d5 [9].

Uczulenie na bydlęcą surowiczą albuminę - Bos d6, która zawarta jest w mleku krowim, mięsie wołowym i cielęcym jest zróżnicowane, a objawy występują u 20% chorych. Ponieważ nadwrażliwość na mięso wołowe i cielęce występuje jedynie u części uczulonych na BMK, nieuzasadnione jest eliminowanie tych mięs u wszystkich dzieci, natomiast racjonalne jest eliminowanie BMK przy uczuleniu na wołowinę [8].

## Patogeneza

Reakcja nadwrażliwości na BMK może przebiegać jako reakcja natychmiastowa IgE-zależna (typ I wg Gella i Coombsa) oraz jako reakcja opóźniona (typ IV, komórkowy). U części pacjentów znaczenie mają oba mechanizmy.

Reakcje IgE-zależne pojawiają się, jeśli krążące antygeny (alergeny pokarmowe) połączą się ze swoistymi przeciwciałami klasy IgE, obecnymi na komórkach tucznych i bazofilach. Ich degranulacja i uwalnianie histaminy oraz innych mediatorów reakcji zapalnej (leukotrienów, prostaglandyn, czynników chemotaktycznych dla eozynofili i neutrofilów) powoduje wystąpienie typowych klinicznych objawów atopii. Reakcje IgE-zależne pojawiają się w ciągu kilku minut do 2 godzin od spożycia alergenu, rzadziej w 6-12 godzin (reakcja późna).

W reakcji typu komórkowego biorą udział przede wszystkim cytokiny wytwarzane przez limfocyty Th, aktywujące inne komórki, w tym makrofagi, bazofile i limfocyty cytotoksyczne. Objawy kliniczne występują po 24-48 godzinach, a nawet po kilku dniach po kontakcie z alergenem [6].

Historia naturalna ABMK wskazuje, że większość dzieci nabywa tolerancję na ten alergen w pierwszych latach życia. Bogate doświadczenia w tym zakresie zgromadzili autorzy duńscy, którzy wykazali, że 75% do 90% dzieci z IgE-zależną ABMK wytwarza trwałą tolerancję do 3. roku życia [10,11]. Ci sami autorzy na podstawie oceny kohorty urodzeniowej wykazali, że nabycie tolerancji jest możliwe w każdym w wieku, nawet u nastolatków [12]. W cytowanych badaniach oceniono także współwystępowanie alergii na inne alergeny pokarmowe oraz potwierdzono teorię marszu alergicznego [11].

W badaniu populacji włoskiej (MiCMAC) Fiococchi i wsp. ocenili grupę 112 dzieci z ABMK i na podstawie wykonanej w 3. roku życia DBPCFC potwierdzili rozwój tolerancji na BMK u 59 badanych [13].

Dzieci z nadwrażliwością pokarmową wywołaną w mechanizmie IgE niezależnym szybciej rozwijają tolerancję niż pacjenci z IgE-zależną ABMK. W populacji niemowląt karmionych piersią i objawami indukowanego mlekiem alergicznego zapalenia jelita grubego, tolerancję BMK większość dzieci nabyła między 6. a 23. miesiącem życia [6].

## Postacie kliniczne ABMK

Objawy kliniczne alergii na białko mleka krowiego mogą dotyczyć przewodu pokarmowego, skóry lub układu oddechowego, a u wielu dzieci manifestacja kliniczna może być wielonarządowa [5,6]. Objawy alergii zamieszczono w tabeli I [4].

Obraz kliniczny ABMK w Polsce jest potwierdzeniem obserwowanej w wielu krajach tendencji do wzrostu częstości występowania postaci skórnych alergii, w tym ciężkiego atopowego zapalenia skóry, a spadku enteropatii przebiegającej z biegunkami i niedożywieniem dzieci [8]. Postacie kliniczne ABMK można podzielić na postać łagodną/umiarkowaną oraz postać ciężką (tab. II).

## Schorzenia przewodu pokarmowego wywołane alergią na białko mleka krowiego

Objawy kliniczne z przewodu pokarmowego mogą pochodzić z każdej jego części anatomicznej. Jednym z częstszych objawów są: wymioty, biegunka, ból brzucha.

Wymioty mogą mieć nawet charakter wymiotów chlustających charakterystycznych dla przerostowego zwężenia odźwiernika. Ból brzucha nierzadko ma charakter kolkowy, występuje niepokój, zaburzenia snu. Biegunka jest częstym objawem, luźne stolce mogą zawierać domieszkę śluzu, krwi.

Zapalenie proctnicy i odbytnicy wywołane przez pokarm (ang. *Food protein induced allergic proctocolitis*, FPIP) dotyczy niemowląt, często karmionych wyłącznie piersią, będących w bardzo dobrym stanie ogólnym, z prawidłowym przyrostem masy ciała. Typowym objawem jest obecność plamek lub pasemek świeżej krwi w poza tym prawidłowym stolcu. Objawy pojawiają się ok. 2. m.ż. Rola przyczynowa alergenu pokarmowego (zwykle mleka krowiego) zostaje ustalona na podstawie wywiadu. Wyniki badań alergologicznych: sIgE, punktowe testy skórne zwykle są ujemne, schorzenie ma charakter IgE niezależny. Badanie histopatologiczne wykazuje obecność dużej liczby eozynofili i „ropni eozynofilowych” w blaszce właściwej błony śluzowej okrężnicy (>60), nabłonka krypt oraz warstwie mięśniowej błony śluzowej. Zalecana jest dieta eliminacyjna u kobiety karmiącej piersią lub u dziecka. Nabycie tolerancji zwykle następuje do 2. roku życia.

Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez pokarm (ang. *Food protein-induced enterocolitis syndrom*, FPIES) to ciężka reakcja wywołana w mechanizmie IgE niezależnym. Objawy podstawowe to: wymioty, biegunka, obfite pocenie się po posiłku. W postaci ostrej występują gwałtowne wymioty (po 2-4 godzinach), apatia, błądź, spadek ciśnienia tętniczego, „septyczny wygląd”, u 20% chorych wstrząs, kwasica, po 6-8 godzinach biegunka. W postaci przewlekłej występują: okresowe wymioty, wodnista biegunka, obecny jest śluz, krew w stolcu, obserwowany jest słaby przyrost masy. W 50% przypadków przyczyną zapalenia jest nadwrażliwość na białko mleka krowiego, u pozostałych dzieci mogą to być inne alergeny: soja, ryż, inne zboża, groszek, mięso drobiu.

Enteropatia wywołana przez pokarm (ang. *Food protein-induced enteropathy*, EPIE) rzadki zespół objawów występujący u niemowląt. Charakteryzuje się przewlekłą biegunką (stolce mogą być tłuszczowe), utratą masy ciała i zaburzeniami wzrastania. Objawy schorzenia przypominają celiakię. W badaniu histopatologicznym stwierdza się rozsiane, liczne ogniska zaniku kosmków jelitowych [5,6,11,14].

## Nadwrażliwość żołądkowo-jelitowa typu natychmiastowego

Podłożem tego schorzenia jest reakcja IgE-zależna. Objawy (nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka) pojawiają się po kilku minutach do 1-2 godzin po spożyciu mleka, ale mogą być opóźnione do kilku godzin. Często przewód pokarmowy jako pierwszy jest objęty reakcją anafilaktyczną, w późniejszym okresie dołączają się inne narządy. Charakterystyczne cechy anafilaksji w ABMK podano w tabeli III.

Tabela I. Objawy kliniczne alergii na białka mleka krowiego.

Organ	Objawy natychmiastowe	Objawy opóźnione
Skóra	rumień	+
	świąd	+
	pokrzywka	+
	wykwity/wysypka odropodobna	+
	obrzęk naczynioruchowy	wyprysk uogólniony ( <i>eczematous rash</i> )
Oczy	świąd	+
	zaczerwienienie spojówek	+
	łzawienie	+
	obrzęk powiek/około oczodołowy	+
Górne drogi oddechowe	obrzęk śluzówki nosa/ograniczona drożność nosa	
	świąd	
	wodnisty wyciek z nosa	
	kichanie	
	obrzęk krtani	
	chrypka	
	napadowy suchy kaszel	
Dolne drogi oddechowe	kaszel	
	uczucie ściskania w klatce piersiowej	+
	duszność	
	świszczący oddech	
	zaciąganie międzyżebry	+
praca dodatkowych mięśni oddechowych	+	
Przewód pokarmowy	obrzęk naczynioruchowy warg, języka, podniebienia	
	świąd jamy ustnej	+
	nudności	+
	kolkowe bóle brzucha	bóle brzucha
	refluks żołądkowo-przełykowy	+
	wymioty	świeża krew w stolcu
	biegunka	drażliwość/niepokój i odmowa jedzenia z towarzyszącą utratą masy ciała (u małych dzieci)
Układ sercowo-naczyniowy	tachykardia (również) bradykardia w anafilaksji	
	obniżenie ciśnienia	
	zawroty głowy	
	omdlenie	
	utrata świadomości	
Inne	skurcze macicy	
	poczucie zagrożenia (śmierci)	

Tabela II. Postacie kliniczne ABMK [wg 8]

Postać łagodna/umiarkowana	Postać ciężka
częste regurgitacje, wymioty	upośledzenie wzrastania z powodu biegunki/wymiotów
biegunka, zaparcia	brak apetytu/odmowa karmienia
krew w stolcu	umiarkowana/duża utrata krwi ze stolcem
niedokrwistość z niedoboru żelaza	ciężki azs / zaburzenia p. wagi
azs	obrzęk krtani/obturatoria oskrzeli
długotrwały niepokój /kolka	wstrząs anafilaktyczny
inne objawy	ciężka postać anemii (niedobór żelaza)
	hipoalbuminemia

## Eozynofilowe gastroenteropatie

Jest to zróżnicowana grupa schorzeń charakteryzująca się naciekiem eozynofilowym, który może obejmować cały przewód pokarmowy lub wybiórczo dotyczyć przełyku, żołądka, jelita cienkiego lub okrężnicy. Lokalizacja zmian determinuje terminologię, a nasilenie nacieków eozynofilowych warunkuje ciężkość objawów chorobowych. Eozynofilowe gastroenteropatie rozpoznaje się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego.

**Eozynofilowe zapalenie przełyku.** U małych dzieci dominującymi objawami są trudności w karmieniu, wymioty, refluks, ból brzucha. U starszych dzieci (jak również u dorosłych) dysfagia, występująca u ok. 85% chorych. U ponad 70% chorych stwierdzana jest obecność IgE swoistych przeciwiał z alergenami pokarmowymi, ale rola tego rodzaju mechanizmu nie jest w pełni udokumentowana. Uważa się iż mechanizmy IgE-niezależne również odgrywają istotną rolę. W leczeniu stosowana jest dieta eliminacyjna i/lub miejscowo glikokortykosteroidy.

**Eozynofilowe zapalenie żołądka i jelita cienkiego.** Charakteryzuje się eozynofilowym naciekiem ścian żołądka i jelita cienkiego oraz obwodową eozynofilią (50%). Typowe objawy to uczucie nudności po posiłku, bóle brzucha, wymioty, biegunka, enteropatia z ucieczką białka oraz zahamowanie przyrostów masy i długości ciała. W zależności od głębokości nacieku zapalnego mogą również wystąpić: wzdęcie brzucha, niedrożność przewodu pokarmowego i (lub) wodobrzusze [5,6,11,14].

## Schorzenia przewodu pokarmowego prawdopodobnie związane z ABMK

**Refluks żołądkowo-przełykowy.** Obecnie szacuje się, że u ok. 16-42% niemowląt z refluksiem żołądkowo-przełykowym jego przyczyną jest alergia na białka mleka krowiego. Rzadko refluks jest jedynym objawem alergii; zdecydowanie częściej równocześnie stwierdza się występowanie innych objawów alergicznych [16].

**Kolka niemowlęca.** Zwykle pojawia się w pierwszych tygodniach życia i ustępuje ok. 3-5 m.ż. U części niemowląt skuteczne w leczeniu kolki niemowlęcej jest zastosowanie diety o zmniejszonej alergenności (hydrolizatów białko-

wych lub diety eliminacyjnej u matki w przypadku dzieci karmionych wyłącznie piersią), co może być pośrednim dowodem świadczącym o związku przyczynowym pomiędzy kolką a alergią na białka mleka krowiego [17].

**Przewlekłe zaparcie.** Według niektórych autorów przyczyną zaparcia u starszych niemowląt i małych dzieci może być nadwrażliwość na białka mleka krowiego, chociaż jest to pogląd kontrowersyjny. W wybranych przypadkach (nie jest to jednak postępowanie rutynowe) można zastosować u dziecka z przewlekłymi, nie poddającymi się leczeniu zaparciem, dietę bezmleczną [18].

## Choroby skóry

Zmiany skórne w przebiegu alergii na pokarm są u dzieci często obserwowane. W ABMK zmiany skórne występują u ok. 30 do 50% dzieci. Jest to przede wszystkim atopowe zapalenie skóry, rzadziej pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy [5,6,11,14].

## Choroby układu oddechowego

Ostre objawy z układu oddechowego w przebiegu ABMK mają charakter reakcji IgE-zależnych i mogą wskazywać na początek ciężkiej reakcji anafilaktycznej. Przewlekłe objawy przebiegają zwykle w mieszanym mechanizmie IgE-zależnym i komórkowym. Częstość potwierdzonych reakcji alergicznych z układu oddechowego na uczulający pokarm występuje u 2%-8% chorych z astmą oskrzelową.

**Nieżyt nosa.** Jest to rzadka izolowana manifestacja alergii na pokarm; częściej występuje w powiązaniu z innymi reakcjami klinicznymi (skórnymi, jelitowymi). U niemowląt z ABMK objawem może być tzw. sapka.

**Astma.** Astma nie jest częstym izolowanym objawem alergii na pokarm, ostry skurcz oskrzeli pojawia się zwykle łącznie z reakcjami systemowymi nadwrażliwości na pokarm. Mleka krowiego jako czynnika wywołującego astmę należy poszukiwać przede wszystkim u niemowląt, małych dzieci oraz u chorych z atopowym zapaleniem skóry [14,19].

Występowanie objawów z układu oddechowego, zwłaszcza astmatycznych jako reakcji na alergen pokarmowy stanowi czynnik ryzyka ciężkiej, mogącej prowadzić do zgonu uogólnionej reakcji anafilaktycznej.

Tabela III. Anafilaksja na BMK [15]

Anafilaksja a ABMK
ABMK – przyczyna 10-28% przypadków ciężkiej anafilaksji u dzieci
Uogólniony rumień, pokrzywka
Świąd wokół oczu, ust
Duszność świszczący oddech do 80%
Wymioty, biegunka
↓ RR, utrata świadomości
Może być dwufazowa
Również jako anafilaksja indukowana wysiłkiem u dzieci które już w wywiadzie nabyły tolerancję lub po protokole doustnej desensytyzacji

**Zespół Heintera.** Rzadka, przewlekła choroba płuc, objawiająca się: nawracającymi zapaleniami płuc, hemosyderozą, krwawieniami z przewodu pokarmowego, niedokrwistością z niedoboru żelaza i brakiem przyrostu masy ciała. Często występuje obwodowa eozynofilia oraz stwierdzana jest obecność precipityn z alergenami mleka krowiego. Patomechanizm tej jednostki chorobowej nadal nie jest w pełni wyjaśniony, ale istotną rolę odgrywają reakcje komórkowe, powstawanie kompleksów immunologicznych przyczyniające się do zapalenia naczyń pęcherzyków płucnych. Eliminacja mleka krowiego w diecie doprowadza do cofania się objawów.

## Podsumowanie

Znajomość charakterystycznych objawów ABMK występujących zarówno w mechanizmie natychmiastowym i opóźnionym jest niezwykle istotna ponieważ badania alergologiczne (testy skórne, oznaczanie swoistych IgE) są jedynie badaniami pomocniczymi a właśnie obraz kliniczny po podaniu mleka krowiego decyduje o rozpoznaniu [16-19].

## Piśmiennictwo

1. Rona RJ, Keil T, Summers C i wsp. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-46.
2. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 594-602.
3. EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
4. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J i wsp. EAACI. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
5. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW i wsp. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1105-18.
6. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1-125.
7. Rudzki E. *Alergeny. Medycyna Praktyczna*, 2003: 2.
8. Kaczmarek M, Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E i wsp. Polskie stanowisko w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2011; 28(supl. 2): 1-115.
9. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 116-24.
10. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45: 587-96.
11. Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 1-36.
12. Høst A, Halken S, Jacobsen HP i wsp. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 23-8.
13. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR i wsp. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 166-73.
14. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172-7.
15. Eigenmann PA. Anaphylaxis to cows milk and beef meat proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6 suppl.1): 61-4.
16. Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 383-91.
17. Hill DJ, Roy N, Heine RG i wsp. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 116: e709-e715.
18. Crowley E, Williams L, Roberts T i wsp. Evidence for a role of cow[1]s milk consumption in chronic functional constipation in children: Systematic review of the literature from 1980 to 2006. *Nutr Dietetics* 2008; 65: 29-35.
19. Illi S, von Mutius E, Lau S i wsp. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-31.